

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

NOVEL TOPICAL COMPOSITIONS BASED ON IDAZOXAN AND CAFFEINE OR SOLUBLE DERIVATIVES THEREOF AND THEIR USE FOR SLIMMING AND/OR FOR TREATING CELLULITIS**Patent number:** WO0139740**Also published as:****Publication date:** 2001-06-07

FR2801786 (A1)

Inventor: TREBOSC MARIE-THERESE (FR); BORDAT PASCAL (FR); COUSSE HENRI (FR); FABRE PIERRE (FR)**Cited documents:****Applicant:** FABRE PIERRE DERMO COSMETIQUE (FR); TREBOSC MARIE THERESE (FR); BORDAT PASCAL (FR); COUSSE HENRI (FR); FABRE PIERRE (FR)

EP0033655

Classification:

US4938962

- international: A61K7/48

US4288433

- european: A61K8/49, A61K8/49F2, A61Q19/06

FR2733149

Application number: WO2000FR03346 20001130**Priority number(s):** FR19990015141 19991201**Abstract of WO0139740**

The invention concerns topical compositions, useful for slimming and/or for treating cellulitis, comprising as active principle and for 100 g of final formulation: 10 to 400 mg of Idazoxan (structure I) in free form or its salts acceptable in dermatology; and 1 to 10 g of caffeine or its soluble derivatives and having a pH of 3 to 6. The invention also concerns a cosmetic method for treating the human or animal body, in particular for treating cellulitis using said compositions.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
7 juin 2001 (07.06.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/39740 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷: **A61K 7/48**

[FR/FR]; 14 bis, rue de Longuebrune, F-31860 Pins
Justaret (FR). TREBOSC, Marie-Thérèse [FR/FR]; 19,
rue Baron Cachin, F-81100 Castres (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/03346

(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Régimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

(22) Date de dépôt international:

30 novembre 2000 (30.11.2000)

(25) Langue de dépôt:

français

(81) États désignés (national): CA, JP, US.

(26) Langue de publication:

français

(84) États désignés (régional): brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR).

(30) Données relatives à la priorité:

99/15141 1 décembre 1999 (01.12.1999) FR

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): PIERRE
FABRE DERMO-COSMETIQUE [FR/FR]; 45, place
Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

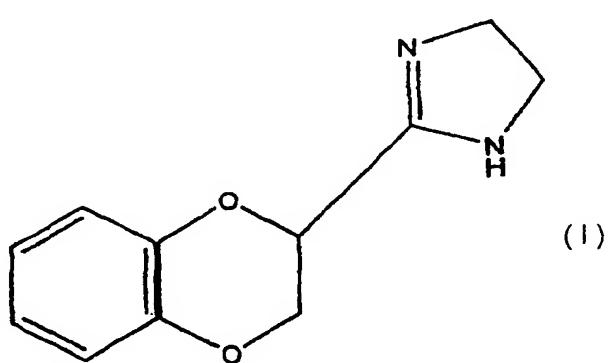
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): FABRE,
Pierre [FR/FR]; 31, avenue Augustin Malroux, F-81106
Castres (FR). BORDAT, Pascal [FR/FR]; Chemin de
l'Eglise, F-31320 Merville (FR). COUSSE, Henri

(54) Title: NOVEL TOPICAL COMPOSITIONS BASED ON IDAZOXAN AND CAFFEINE OR SOLUBLE DERIVATIVES THEREOF AND THEIR USE FOR SLIMMING AND/OR FOR TREATING CELLULITIS

(54) Titre: NOUVELLES COMPOSITIONS TOPIQUES A BASE D'IDAZOXAN ET DE CAFEINE OU DE SES DERIVES SOLUBLES ET LEUR UTILISATION COMME AMINCISSANT ET/OU DANS LE TRAITEMENT DE LA CELLULITE



(1)

(57) Abstract: The invention concerns topical compositions, useful for slimming and/or for treating cellulitis, comprising as active principle and for 100 g of final formulation: 10 to 400 mg of Idazoxan (structure I) in free form or its salts acceptable in dermatology; and 1 to 10 g of caffeine or its soluble derivatives and having a pH of 3 to 6. The invention also concerns a cosmetic method for treating the human or animal body, in particular for treating cellulitis using said compositions.

(57) Abrégé: La présente invention a pour objet des compositions topiques, utiles comme amincissant et/ou dans le traitement de la cellulite, comportant à titre de principe actif et pour 100 g de formulation finale: 10 à 400 mg d'Idazoxan

(structure I) sous forme libre ou de ses sels dermatologiquement acceptables, et 1 à 10 g de caféine ou de ses dérivés solubles et ayant un pH de 3 à 6. Elle concerne également une méthode de traitement cosmétique du corps humain ou animal, notamment pour le traitement de la cellulite par utilisation des compositions selon l'invention.

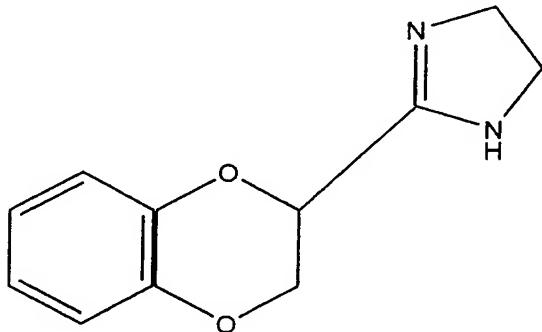
WO 01/39740 A1

Titre : NOUVELLES COMPOSITIONS TOPIQUES A BASE D'IDAZOXAN ET DE CAFEINE OU DE SES DERIVES SOLUBLES ET LEUR UTILISATION COMME AMINCISSANT ET/OU DANS LE TRAITEMENT DE LA CELLULITE

5 **CELLULITE**

La présente invention concerne de nouvelles compositions topiques à base d'Idazoxan et de caféine ou de ses dérivés solubles et leur utilisation comme amincissant et/ou dans le traitement de la cellulite

10 L'Idazoxan dont la structure chimique est :



a été développé avec une série de dérivés imidazoliniques par RECKITT et COLMAN ; le brevet européen déposé le 2 février 1981 sous le numéro 81 300427.2 décrit l'obtention de ces dérivés et les propriétés pharmacologiques en tant qu'inhibiteurs des récepteurs α_2 adrénergiques; ces composants sont utiles pour traiter la dépression, la migraine et l'obésité.
15

Des travaux ont été entrepris qui ont conduit au dépôt de nouveaux brevets (FR n°92 14694 et FR n°97 01670) plus particulièrement pour le traitement de la maladie de Parkinson.

20 Plus récemment, la demanderesse a recherché des applications par voie topique et plus particulièrement dans le traitement de la cellulite et des surcharges adipeuses situées au niveau de la taille et des cuisses.

Selon la présente invention de nouvelles formulations sont proposées permettant de résoudre les problèmes de compatibilité entre plusieurs actifs, leur 25 stabilité en fonction de paramètres physico-chimiques tels que le pH, en outre les

formulations référencées sont celles pour lesquelles, de façon surprenante, on observe une potentialisation de l'activité amincissante.

Parmi les actifs associés à l'Idazoxan, la caféine et ses dérivés solubles, plus particulièrement les caféines carboxyliques ayant fait l'objet du brevet FR 2 639 5 541, ont été étudiés pour la présente invention.

La présente invention concerne une composition topique, utile comme amincissant et/ou dans le traitement de la cellulite comportant à titre de principe actif et pour 100 g de formulation finale :

- 10 à 400 mg, de préférence 10 à 100 mg, d'Idazoxan sous forme libre ou 10 de ses sels dermatologiquement acceptables, de préférence sous forme de sels de chlorhydrate, et
- 1 à 10 g, de préférence 1,5 à 5g, de caféine ou de ses dérivés solubles, de préférence les caféines carboxyliques.

Selon la présente invention, le pH de la composition topique est de 3 à 6, de 15 préférence de 4 à 5.

La composition cosmétique selon la présente invention, outre l'Idazoxan et les dérivés de caféines, peut comprendre d'autres principes actifs conduisant à un effet complémentaire ou éventuellement synergique.

On citera notamment les vitamines, les oligo-éléments, les dérivés 20 protéiques, les huiles essentielles. Bien entendu cette liste n'est pas limitative et l'homme du métier pourra avec ses connaissances choisir d'autres matières actives qui en complément de la composition cosmétique selon l'invention produiront l'effet souhaité.

La composition selon l'invention est généralement une composition aqueuse 25 constituée par de l'eau ou un mélange d'eau.

La composition cosmétique peut en outre renfermer au moins un adjuvant utilisé habituellement dans les compositions topiques destinées au soin de la peau.

Parmi ces adjuvants, on peut citer les épaississants, les agents conservateurs, 30 les agents antioxydants, les filtres solaires, les parfums, les colorants, les agents hydratants, les eaux thermales, les pigments minéraux, les émollients, les tensioactifs, les polymères, les huiles de silicone etc.

La composition cosmétique peut se présenter sous la forme de crème, lait, lotion, sérum, dispositif transdermique, gel, émulsion huile dans l'eau, émulsion eau dans l'huile, éventuellement bi- ou tri-phasique.

La présente invention concerne également une méthode de traitement cosmétique du corps humain ou animal, notamment pour le traitement de la cellulite consistant à appliquer sur le corps humain ou animal une composition selon la présente invention.

Les figures présentées en annexe sont explicitées ci après.

La figure 1 représente le spectre UV du chlorhydrate d'Idazoxan.

10 La figure 2 représente le spectre UV du chlorhydrate d'Idazoxan à pH = 6.

La figure 3 représente le spectre UV du chlorhydrate d'Idazoxan à pH = 7,5.

La figure 4 représente le spectre UV du chlorhydrate d'Idazoxan à pH = 8,9.

La figure 5 représente le spectre UV du chlorhydrate d'Idazoxan à pH = 13.

15 La figure 6 représente le profil de cinétique de réaction à 3 longueurs d'onde (240, 274 et 294 nm) au pH de 7,5.

La figure 7 représente le profil de cinétique de réaction à 3 longueurs d'onde (240, 274 et 294 nm) au pH de 9,8.

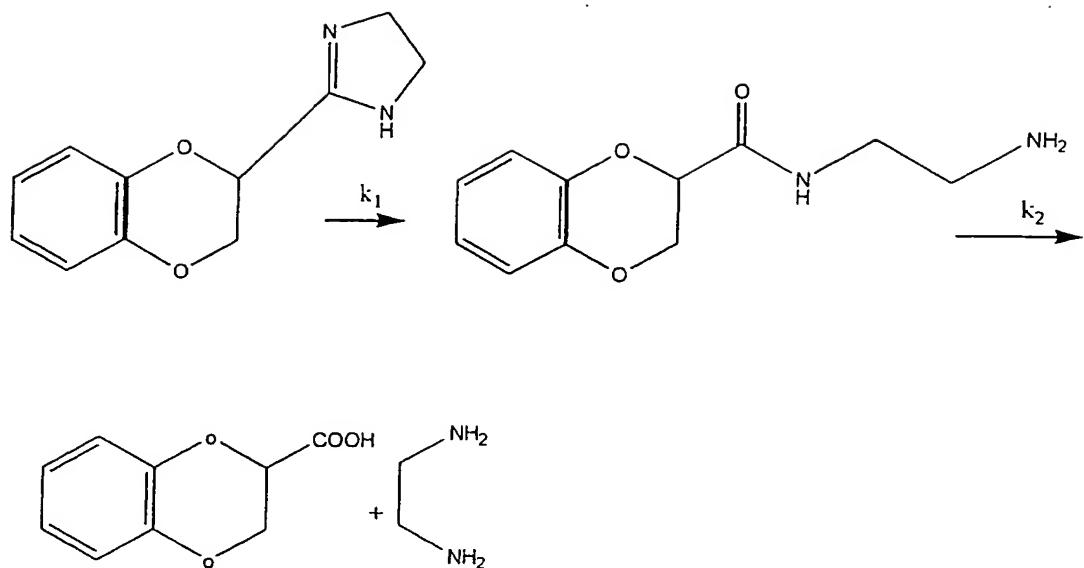
La figure 8 représente le flux de diffusion d'un gel contenant 0,5% d'Idazoxan seul et d'un gel contenant 0,5% d'Idazoxan et 1,5% de caféine.

20 La figure 9 représente la répartition (derme/épiderme) au bout de 24h de diffusion exprimée en pourcentage de la quantité déposée.

STABILITE

25 L'étude a été conduite à partir de solution d'Idazoxan en faisant varier le pH pour déterminer les conditions optimales.

L'Idazoxan peut se dégrader par hydrolyse selon la réaction :



Le suivi des produits de dégradation est réalisé par spectrographie dans l'ultra violet aux longueurs d'ondes caractéristiques (240, 274 et 294 nm).

5

Tableau I : stabilité de l'exemple 1 à différents pH

Milieux aqueux	% dégradation à 8 jours
Idazoxan base au pKa 8,6	100 %
Exemple 1 à pH 4	< 5%
Exemple 1 à pH 8	80 %
Exemple 1 à pH 9	100 %

Le pH optimal est acide, mais grâce aux excipients utilisés dans la formulation, ce pH est compatible avec une bonne tolérance.

Techniques de mesure de la stabilité de l'Idazoxan :

La stabilité du chlorhydrate d'Idazoxan ($C_{11}H_{12}N_2O_2$, HCl = 240,69 g/mol
CAS Number : 79944-56-2) est suivie par spectrophotométrie UV en solution
aqueuse à différents pH (figure 1 à 5).

La structure du chlorhydrate d'Idazoxan a été déterminée par RMN du proton à 250MHz.

Déplacement (ppm) : 6,95 – 7,06 (m, 4 H) : protons aromatiques ; 5,42 – 5,45 (t, 1 H) : CH sur dioxanne, 4,41 – 4,43 (qd, 2 H) : CH₂ sur dioxanne ; 3,93 (s, 4H) : CH₂-CH₂ sur le noyau imidazorine.
 (m : massif ; s : singulet ; t : triplet ; qd : quadruplet dédoublé).

Tableau II : solutions tampons réalisées

Tampons (0,1 M)	pH des solutions
KCl / HCl	1
Dihydrogénophtalate de K / HCl	4
Dihydrogénophosphate de K / NaOH	6 ; 7,1 ; 7,5
Borax / HCl	8,4 ; 8,9
NaHCO ₃ / NaOH	9,8 ; 10,6
KCl / NaOH	12 ; 13

15 L'étude de la décomposition de l'Idazoxan par spectroscope UV multi-longueur d'onde montre que le spectre obtenu au cours de l'hydrolyse dépend du pH (figure 1 à 5).

3 longueurs d'onde ont été choisies pour suivre la cinétique de la réaction : 240, 274 et 294 nm. Les cinétiques des réactions sont suivies à différents pH (figure 20 6 et 7).

Il a été ainsi démontré que dans les conditions de l'expérience l'Idazoxan est stable pour des pH acides ($t_{1/2} = 2,1$ j à pH = 7,1 ; $t_{1/2} = 200$ j à pH = 5,0).

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

5

Une étude de pharmacocinétique réalisée en laboratoire a permis d'apprécier le passage transcutané de l'Idazoxan, appliqué seul ou en association avec de la caféine afin de mettre en évidence l'intensité du passage de l'Idazoxan. Le dosage est réalisé par scintillation liquide en double comptage dans le liquide récepteur et 10 dans les différents compartiments cutanés.

15

L'étude montre que la cinétique de diffusion de l'Idazoxan est comparable en présence ou non de caféine (figure 8). L'étude porte sur l'application de deux gels :

- un gel contenant 0,5% d'Idazoxan seul
- un gel contenant 0,5% d'Idazoxan et 1,5% de caféine

20

Par ailleurs, l'étude met en évidence la répartition épidermique au bout de 24 heures de diffusion (figure 9) exprimée en pourcentage de la quantité déposée. On conclut à un bon passage de l'Idazoxan, comparable à celui de la caféine.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

25

L'évaluation de l'efficacité des produits est réalisée grâce à une méthode échographique (RICHARD B., Echographie : Principes et Techniques, J. Med. Nucl. Biophy, 1991, 15, 123-131 et PERIN F., PITTEL J.C., PERRIER P., SCHNEBERT S., BEAU P., Ultrasound Imaging assessment of adipose tissue thickness variations during the menstrual cycle, Skin Research and Technology, 1997, 3, 204), laquelle permet d'évaluer l'épaisseur du tissu adipeux au niveau de la cuisse. L'évaluation est réalisée pendant 14 jours, sur 20 volontaires sains, répondant strictement aux critères d'inclusion et d'exclusion du protocole d'étude.

Les résultats sont reportés dans les tableaux III et IV ci-après :

30

Tableau III : mesure de l'épaisseur de tissu adipeux côté traité (en mm)

	Caféine seule	Idazoxan seul	Caféine + Idazoxan
T ₀	26,4	28,6	31,54
T ₁₄	26,1	28,4	30,74

Tableau IV : pourcentage d'évolution de l'épaisseur de tissu adipeux côté traité

	Caféine seule	Idazoxan seul	Caféine + Idazoxan
T ₁₄ / T ₀	-1,1 %	-0,7 %	-2,5 %

5

Un effet synergique de l'action de la caféine et de celle de l'Idazoxan est donc observé de façon surprenante.

A titre d'exemples non limitatifs, nous décrivons quelques formulations qui illustrent l'invention sans en limiter la portée :

10

Exemple 1 :

	Idazoxan	10-400 mg
	Stéarate de sorbitane	3 g
	Stéarate de sorbitane polyoxyéthylénée	3 g
15	Alcool oléique polyoxyéthylénée	2 g
	Huile minérale et animale	30 g
	Huiles de silicones	20 g
	Caféine dispersée	5-10 g
	Conservateur, parfum, colorant	qs
20	pour une formule émulsionnée	

Exemple 2 : monodose biphasiquePhase poudre :

	Idazoxan chlorhydrate	10-100 mg
	Béhenate de glycérol	5 g
5	<u>Phase liquide :</u>	
	Caféine anhydre	1,5 g
	Acide caféine carboxylique	7,0 g
	Triethanolamine	2 g
	Carbonate de guanidine	2,2 g
10	Excipient	qs

Exemple 3

	Caféine anhydre	1,5 g
	Caféine carboxylate de 3-nicotinol	7,0 g
15	Gomme xanthane	0,5 g
	Gel de polyacrylate	0,3 g
	Acide salicylique	1,0 g
	Idazoxan chlorhydrate	10-400 mg
	Système acide pH < 4	

20

Exemple 4 : Composition émulsionnée sur base silicone

	Idazoxan chlorhydrate	10-400 mg
	Diméthicone copohyl	5 g
	Cyclométhicone	10 g
25	Hexaméthyldisiloxane	10 g
	Alcanediol	25 g
	Propylène glycol	5 g
	Acide Caféine carboxylique	5 g
	Glycérol	qs

30

Exemple 5 : Monodose biphasique liquide. Liquide à dilution extemporanée ou à usage alterné à utiliser dans des unidoses bicompartimentales.

Phase 1 :

5	PEG 200	80 g
	Alcool cétostéarylque éthoxylé	20 g
	Idazoxan	20 à 100mg

Phase 2 :

10	Caféine anhydre	1,5 g
	Acide caféine carboxylique	7,0 g
	Alcool oléique polyoxyéthyléné	1,0 g
	Gomme xanthane	0,4 g
	Gel de polyacrylate	0,5 g
	Créatinol	4,3 g
15	Conservateur, parfum, colorant	qs

REVENDICATIONS

1. Composition topique, utile comme amincissant et/ou dans le traitement de la cellulite, caractérisée en ce qu'elle comporte à titre de principe actif et pour 100 g de formulation finale :
 - 10 à 400 mg d'Idazoxan sous forme libre ou de ses sels dermatologiquement acceptables, et
 - 1 à 10 g de caféine ou de ses dérivés solubles et que son pH est de 3 à 6.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'Idazoxan est sous forme de sels de chlorhydrate.
3. Composition selon les revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les dérivés de caféine sont des caféines carboxyliques.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comporte 10 à 100 mg d'Idazoxan.
- 15 5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comporte 1,5 à 5 g de caféine ou de ses dérivés solubles.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que son pH est de 4 à 5.
- 20 7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se trouve sous forme de crème, lait, lotion, sérum, dispositif transdermique, gel, émulsion huile dans l'eau, émulsion eau dans l'huile, éventuellement bi- ou tri-phasique.
8. Méthode de traitement cosmétique du corps humain ou animal, 25 notamment pour le traitement de la cellulite caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur le corps humain ou animal une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes.

1 / 5

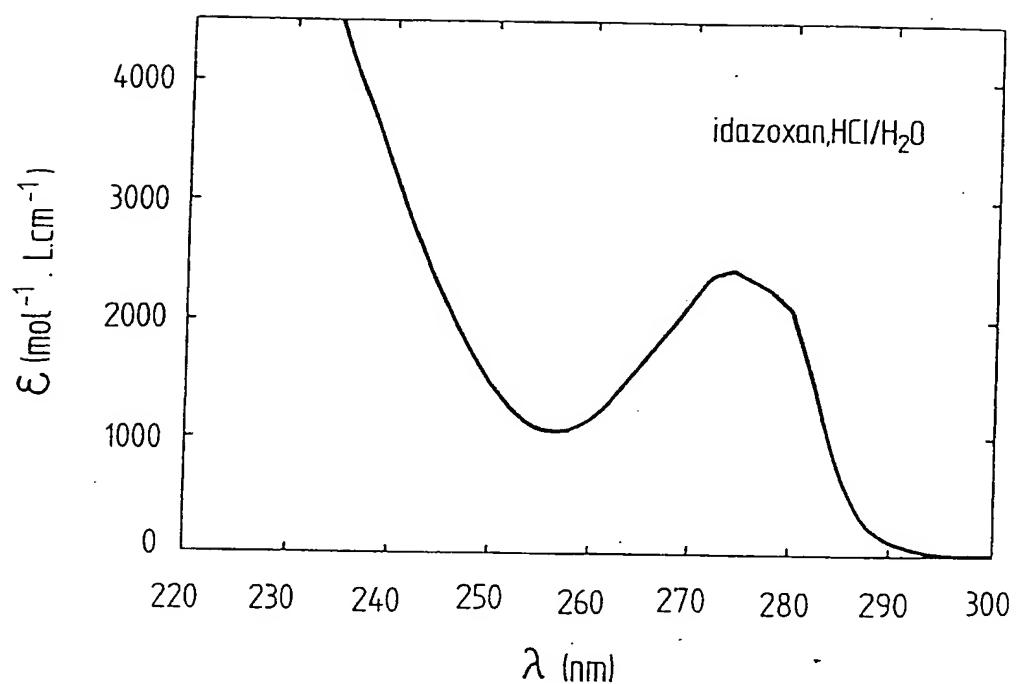
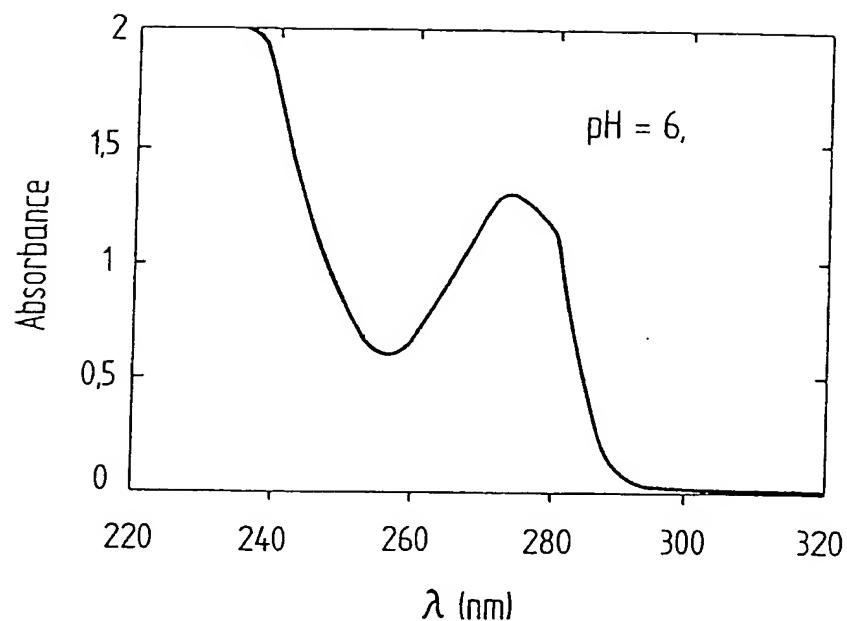
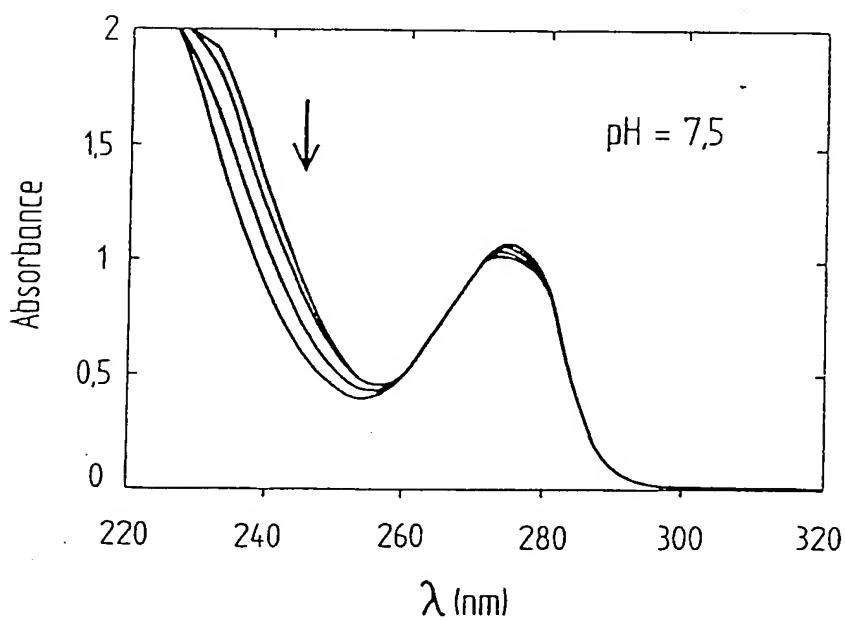


FIG. 1

2 / 5



FIG_2



FIG_3

3 / 5

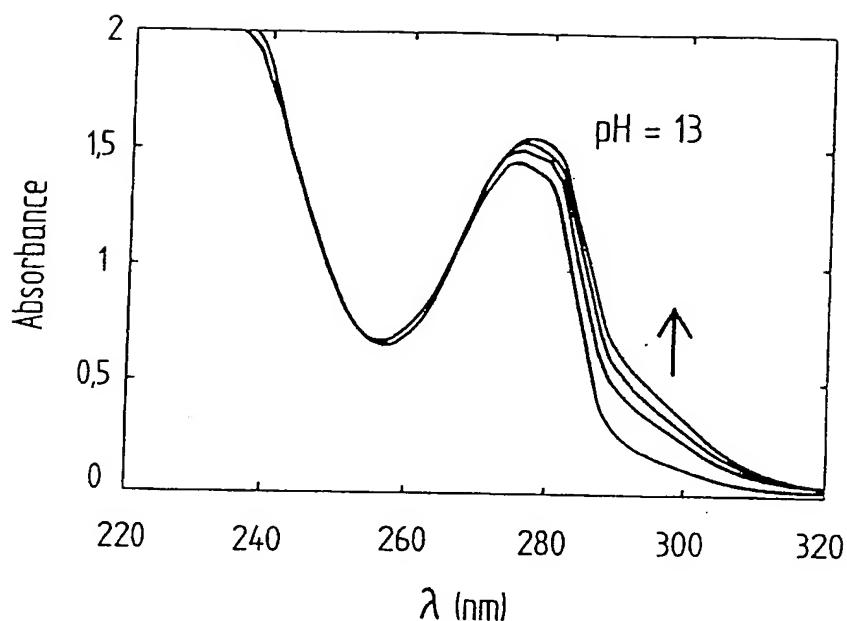


FIG.4

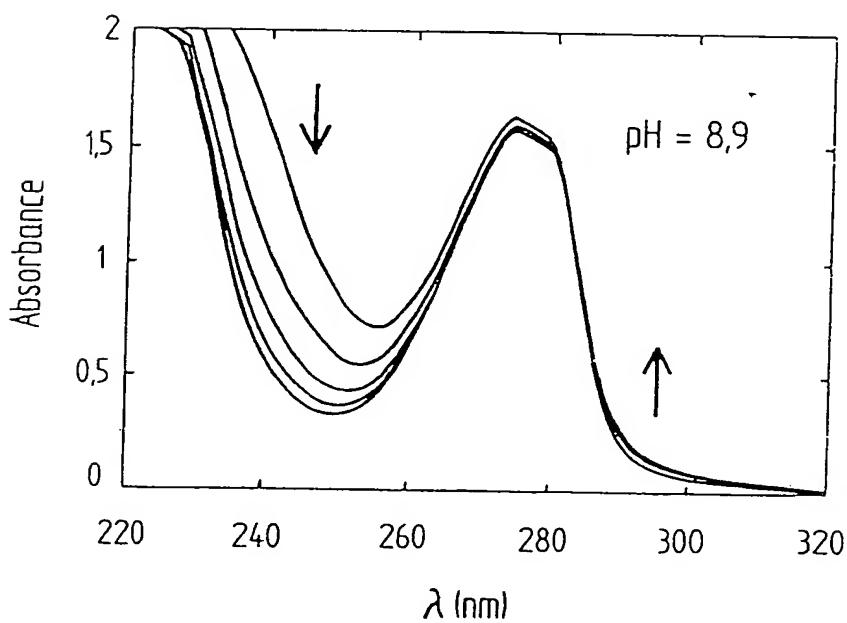
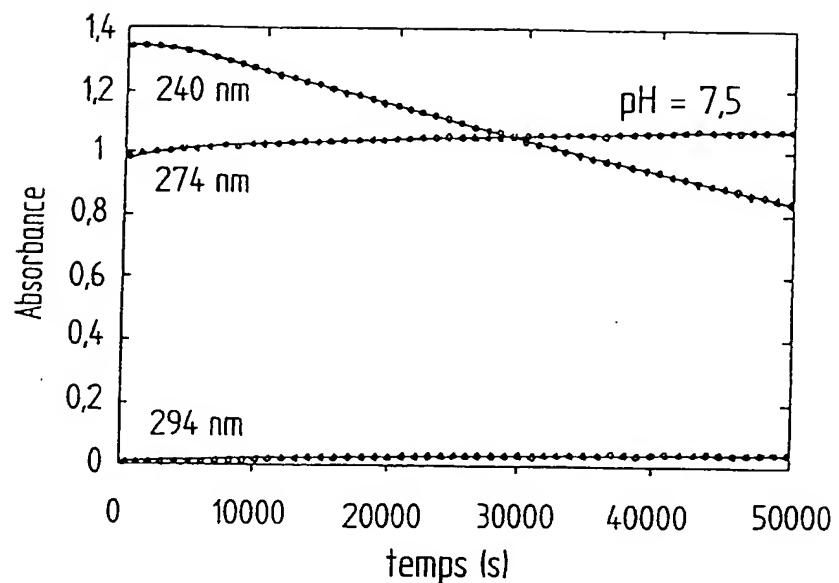
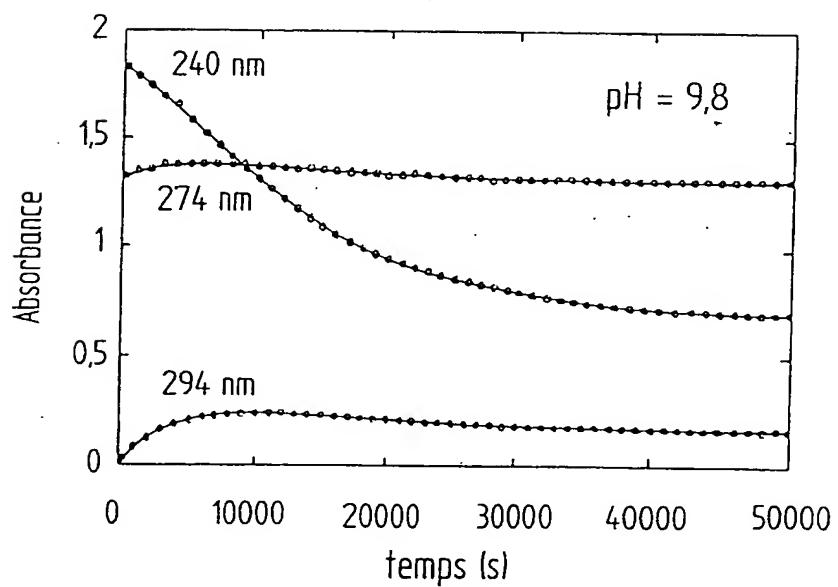


FIG.5

4 / 5

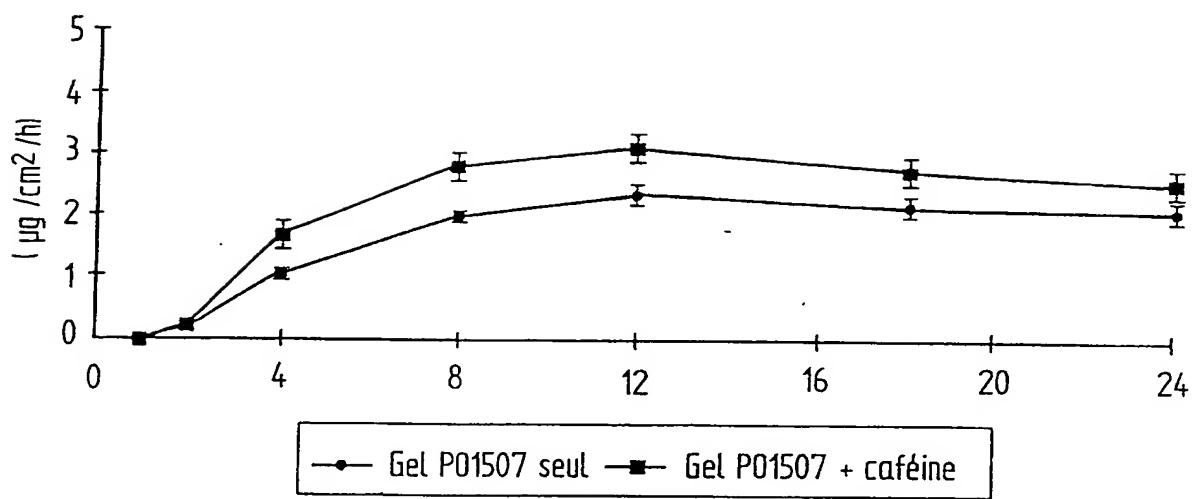


FIG_6

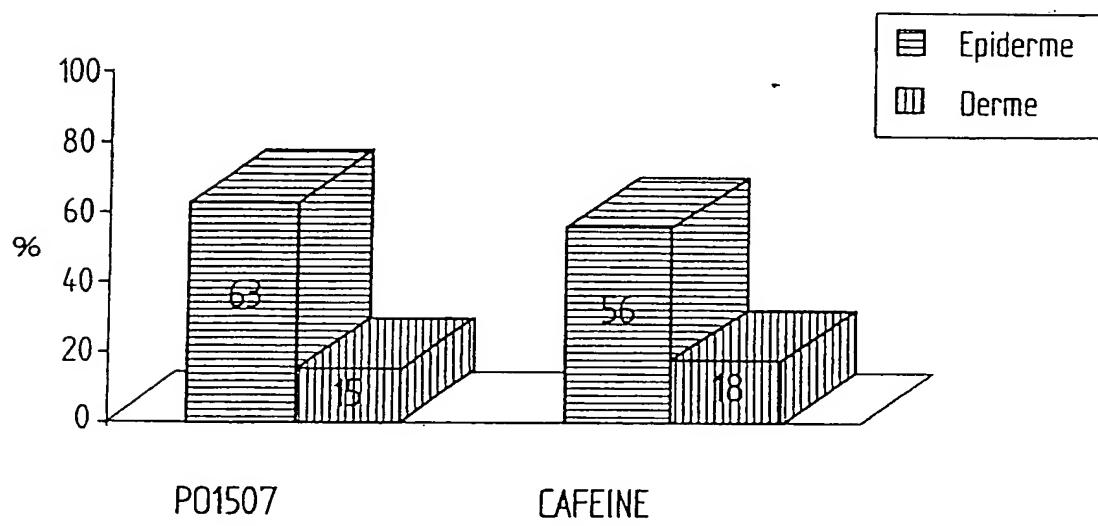


FIG_7

5 / 5



FIG_8



FIG_9